

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1968.

THESE

N°

590

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

PAR

Jean Pierre ASSET

né le 4 octobre 1938 à Paris (XIV)

Ancien Interne de la Maison de Santé
du Gardien de la Paix de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS D'HYPOGLYCEMIE ORGANIQUE

DÛ A UN CANCER PRIMITIF DU FOIE

Président : Monsieur M. ROUX, Professeur

THESE

DOCTORAT EN MEDICINE

PAR M. J. J. J.

LE 15 JANVIER 1882

PAR M. J. J. J.

LE 15 JANVIER 1882

LE 15 JANVIER 1882

LE 15 JANVIER 1882



A THESIS ON THE

BY J. J. J.

LEIDEN

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulounguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR. } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR. } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique.	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie.	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	Beaujon
	—
Cliniques chirurgicales	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	Bicêtre
	Broussais
	Cochin
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Saint-Antoine
	Saint-Antoine

DEPARIS (M.)
MILLIEZ (P.)
N...
BARIÉTY (M.)
DREYFUS (G.)
CONTE (M.)
KOURILSKY (R.)
BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
} Baudelocque	MERGER (R.)
} Saint-Antoine	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	BREGEAT (P.)
— — — (Cochin)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BROUET (G.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	SÈZE (S. de)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	JUDET (R.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R.)
— — — (Necker)	LAPLANE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (A. Chantlin)	BOUVRAIN (Y.)
— — — (Lariboisière)	RAMBERT (P.)
— — — (Pitié)	WOLFROMM (R.)
— — — (Rothschild)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHTER (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549932_0039

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	BOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
	GONNARD (P.)	Physique médicale	COURSAGET (J.)
	NORDMANN (J.)		GREMY (F.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)		

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE,

A MA MERE,

A MA FEMME,

AVEC TOUTE MON AFFECTION

A MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur M. ROUX

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Titulaire de la Chaire de Thérapeutique
Chirurgicale

Membre de l'Académie de Chirurgie

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur

d'accepter la présidence de cette
thèse

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A NOTRE MAITRE

Le Professeur agrégé G. EDELMANN,

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Membre de l'Académie de Chirurgie

Chirurgien Chef de la Maison de Santé
du Gardien de la Paix.

Avec toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur agrégé Ph. BOUTELLIER

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Chirurgien Assistant de la Maison de Santé
du Gardien de la Paix.

Qui a bien voulu nous confier le sujet
de cette thèse et nous a conseillé
pour sa rédaction.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre gratitude.

A mes Maîtres à la Maison de Santé du Gardien de la Paix,

Monsieur le Docteur J. BENASSY,
Monsieur le Docteur P. BOISSONNAT,
Monsieur le Docteur P. DUMAS,
Monsieur le Docteur M. CHEVALLIER,
Monsieur le Docteur J. JOURDAN-LAFORTE,
Monsieur le Docteur Ch. NEYRAUD,
Melle le Docteur R. STEINBERG,

Qui m'ont prodigué leur enseignement
et leurs conseils au cours de mon
internat.

Qu'ils veuillent bien trouver ici
l'expression de mes hommages
respectueux et de ma profonde
reconnaissance.

A TOUS MES PROFESSEURS,

Qui, à des titres divers, m'ont guidé
de leurs avis.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur E. JAPHET

Gynécologue accoucheur, .

Attaché des Hôpitaux Bretonneau et Broca,

Avec ma respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis l'observation princeps de Doege en 1930, les cas d'hypoglycémie organique dus à des tumeurs extrapancréatiques ne sont plus exceptionnels et leur nombre se multiplie rapidement. En 1963, L. Léger et collaborateurs relevaient dans la littérature 39 tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes extrapancréatiques, dont 12 à topographie thoracique. Mais il semble bien que parmi les tumeurs hypoglycémiantes extrapancréatiques, celles développées aux dépens du foie occupent une place de choix. En 1967, Paraf et collaborateurs à l'occasion d'une observation personnelle, collégeaient 45 cas publiés de tumeurs hépatiques s'accompagnant de manifestations hypoglycémiantes. Il s'agissait dans la grande majorité de cas d'hépatomes (42) alors que les cholangiomes (2) et les cancers secondaires étaient exceptionnels.

D'une manière générale, ces tumeurs soulèvent le problème non encore parfaitement résolu, du mécanisme de production de l'hypoglycémie. Ayant eu l'occasion d'observer une tumeur hépatique primitive s'accompagnant d'un tel syndrome, nous croyons intéressant de la rapporter d'autant que l'exploration biologique a permis d'affirmer le caractère organique, d'exclure la provenance pancréatique et de présenter l'origine hépatique de l'hypoglycémie. Sur un plan plus général notre malade présentait par ailleurs la particularité assez exceptionnelle d'être porteur de deux tumeurs malignes primitives, l'une du foie, l'autre du colon sigmoïde, dont l'histologie a démontré qu'elles n'avaient aucun rapport entre elles.

Monsieur C..... âgé de 67 ans est admis dans le Service du Professeur Agrégé EDELMANN à l'Hôpital de la Pitié le 12 juin 1965 pour y subir l'ablation d'une tumeur du colon sigmoïde.

En outre, le malade présente depuis quelques semaines des crises d'agitation avec perte de connaissance transitoire survenant le matin au réveil et liées à une importante hypoglycémie.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Au cours d'une visite médicale en 1959 et en 1960 on découvre :

- Diabète sucré : Glycémie : 1,56 g/l.
Glycosurie : 36,25 g/l.
- Sans aucun trouble : Tt Régime

On découvre en outre une hépatomégalie mobile, une alternance de diarrhées et de constipation.

EN 1964

Le malade qui jusque là allait bien, mais commençait de se trouver un peu lourd (il pesait 85 kg) consulte un diététicien.

Les examens complémentaires révèlent :

- Diabète Rénal : Glycémie : 1 g/l.
Glycosurie : 10 g/l.

En outre :

- Cholestérol : 1,90 g/l

Le malade est mis alors à un régime strict + Actopulgite + Rocmaline ensuite Lynil. On observe une baisse de poids régulière qui le mène :

- en février 1965 à 67 kg. A partir de cette période on note une glycémie basse : 0,86 g/l.
- le 29 avril 1965 : 0,45 g/l, le cholestérol total est, à cette date de 2,80 g/l.

Le malade accuse alors des lipothymies, avec agitation et tremblements survenant le matin à jeun, calmées par la prise du petit déjeuner.

le 10 mai 1966

Accident aigu amenant l'hospitalisation en Service de Médecine

- Perte de connaissance durant deux heures
- Aphasie transitoire

Conjointement chez ce malade, antérieurement gros mangeur et présentant une imprégnation éthyl considérable, apparaissent des troubles digestifs à type de :

- Rapidité du transit
- Augmentation du nombre des selles
 - . Sans douleur
 - . Sans constipation ou diarrhées
 - . Sans sang dans les selles

ANTECEDENTS

- Aucun antécédent pathologique particulier
- Aucun antécédant familial d'origine diabétique
- 1920/1922. Service Militaire en Algérie
- 1955. Stripping bi-latéral
- mars 1958 et mars 1962. Alternance de diarrhées et de constipation avec colon sensible
Radios à ces deux dates : Colon spasmodique sans lésions pariétales
- Père décédé à 78 ans, mère décédée à 68 ans avec un anus artificiel
- Un fils de 40 ans, bien portant.

EXAMEN CLINIQUE

- 62 kg pour 1,63 m
- Apyrétique et sthénique
- Varicosité des pommèttes et du nez.

COEUR

- Régulier, pas de bruits surajoutés
T.A. : 14-8
- Pouls périphériques perçus
E.C.G. Inversion de T

POUMONS

- Respirant bien
- Clichés thoraciques : 22 mars 1965 et du 12 mai 1965
On note une image opaque, en dôme, de la coupole droite. Cette voussure ne varie pas de hauteur en inspiration et expiration.
Dg : Eventration diaphragmatique probable

ABDOMEN

- Volumineux
- Foie : très augmenté de volume
 - 20 cm sur la ligne mammelonnaire
 - lisse et ferme à la palpation
 - bord inférieur tranchant
 - n'est pas sensible
 - ne donne pas le reflux hépato-jugulaire
- Rate : n'est pas perçue
- Pas de masse abdominale palpable
- Les lombes sont libres
 - T.R. : Pas de lésion perceptible. Prostate petite.
- Les aires ganglionnaires sont libres
 - Appareil urinaire normal. Urée : 0,16 g/l.

EXAMEN NEUROLOGIQUE

- Normal
- Pas de troubles moteurs ou sensitifs
- R.O.T. normaux et symétriques
- Pas de troubles sensoriels
- F.O. droit et gauche : Papilles normales, athérosclérose banale
pas de signe de rétinopathie diabétique.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

(pratiqués en Médecine)

- N.F.S. : 2000 blancs + polynucléose relative
- V.S. : 31 64 109
- Cholestérol : 2,74 g/l. Total
1,70 g/l. Estérifié - Rapport : 0,68

- Bilirubine directe : 12 mg/l.

- Test de traversée hépatique de la B.S.P.

15 mn 35 %

45 mn 18 %

- La glycémie reste très basse le matin lors des poussées :

0,30 - 0,40 g/l.

- Cycle de la glycémie des 13 et 14 mai 1965

11 h 0,78 g/l.

14 h 1,21 g/l.

17 h 0,98 g/l.

20 h 1,21 g/l.

8 h 0,36 g/l.

11 h 0,41 g/l.

- Réserve alcaline : 56 volumes.

EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

temps	Glycémie (en g/l.)
0 h	0,38
30 mn	1,40
1 h	1,54
2 h	1,32
3 h	0,72

- Pas de trouble de la coagulation :

- T.T.H. témoin 7 mn

malade 8 mn 30 sec.

- Taux de prothrombine : 83 %

- Protides totaux : 60 g/l.
 - Albumine : 33 g.
 - Globulines : 27 g.
 - chute de γ globulines
 - rapport : 1,22
- Amylasémie : 1,60 U.S.
- Transaminases : S.G.O.T. 15 UK
S.G.T.P. 30 UK
- N.F.S. 4.900.000 G.R.
5.000 G.B.
- Lipides totaux : 8,6 g/l.
- Test de flocculation : GROS 1,95 cm³
HANGER +
MAC-LAGAN 10 U.V.
- E.E.G. - Sur un tracé de fond normal, existence de quelques bouffées thêta lentes, favorisées par l'hyperpnée.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

ESTOMAC le 20 mai 1965

Transit gastroduodénal

Gastroptose. Pas d'image de lésion pariétale gastrique.
Aspect rigide et irrégulier du bord interne de la partie initiale du cadre duodénal qui peut correspondre à une pancréatite.

Radio pulmonaire le 22 mai 1965

Image d'éventration diaphragmatique à droite et en avant.

Lavement baryté le 24 mai 1965

Arrêt de la progression du lavement baryté au niveau du sigmoïde, ou il existe une image de rétrécissement constante sur tous les clichés probablement d'origine néoplastique.

NEO du sigmoïde. La palpation à ce niveau révèle une mobilité normale du sigmoïde.

Radio du crâne le 28 mai 1965

Décalcification d'ensemble de la selle turcique naturellement plus accentuée sur la lame postérieure. Déformation en bénitier.

le 12 juin 1965

Admission dans le Service.

Le malade est dans un état général conservé, apyrétique, mais pèse 59 kg. Il continue de faire des malaises, surtout le matin au réveil, avec une glycémie très basse aux alentours de 0,30 à 0,50 g/l.

La palpation de la fosse iliaque gauche ne permet pas de sentir une masse abdominale.

Pas de troubles du transit, pas de sang dans les selles.

EXAMENS EFFECTUES DANS LE SERVICE

le 15 juin 1965

VAN SLIKE 93 %

le 17 juin 1965

CYCLE GLYCEMIQUE

24 h 0,50 g/l.

3 h 0,38 g/l. le malade boit des boissons sucrées.

6 h 0,40 g/l.

----- petit déjeuner

9 h 0,70 g/l.

11 h 0,28 g/l.

----- déjeuner

15 h 1,43 g/l.

18 h 1,02 g/l.

----- fin du dîner 19 h

21 h 1,50 g/l.

le 18 juin 1965

24 h 0,70 g/l.

2 h 0,40 g/l.

4 h 0,30 g/l.

6 h 0,30 g/l. --- Malaise I V de glucose
arrêt du cycle

Urée 0,24 g/l.

R.A. 45 volumes

le 19 juin 1965

Dosage des stéroïdes urinaires

Volume urinaire 1050 cm³/24 h.
Créatinine 0,88 g/24 h.
17 céto 5 mg/24 h.
17 OH 5,5 mg/24 h.

le 20 juin 1965

Artériographie

L'artériographie sélective du tronc coeliaque n'est pas réussie.
L'artériographie non sélective est normale. En particulier au temps parenchymateux ou on ne note aucune opacité ni pancréatique ni hépatique.

le 21 juin 1965

Hyperglycémie provoquée (50 g. de glucose)

Après huit jours de recharge glucidique 450 g/24 h.

temps	Glycémie (en g/l.)	Insulinémie (en µU/ml)
0 h	0,42	25
30 mn	1,05	25
1 h	1,03	25
2 h	0,82	25
3 h	0,30	25

N = 50 µU/ml

le 22 juin 1965

Test au glucagon

On note normalement une hyperglycémie due à la mobilisation du glucose hépatique.

temps	Glycémie (en g/l.)	Insulinémie (en μ U/ml)
0 mn	1,20	25
10 mn	0,70	25
20 mn	0,88	50
30 mn	1,05	25
40 mn	1	25
50 mn	----	
60 mn	0,85	25
70 mn	----	
80 mn	----	
90 mn	0,72	

L'aspect anormal du début de la courbe montre que le glucagon n'a pas mobilisé le glucose d'origine hépatique.

On envisage une discussion sur l'origine hépatique de l'hypoglycémie.

le 23 juin 1965

Malaise : Le malade n'en avait pas fait depuis trois jours.

Glycémie : 0,68 g/l.

le 24 juin 1965

Radios des coupoles diaphragmatiques

(face et profil après pneumopéritoine)

- le foie se décolle bien de la coupole droite
- aspect pouvant correspondre à une éventration diaphragmatique intéressant la partie antérieure de la coupole droite.

le 24 juin 1965

Glycémie à 7 h. : 0,50 g/l.

Malaise à 8 h 45 : Glycémie 0,25 g/l.

le 25 juin 1965

Laparoscopie

- Foie : clair, rose, surface irrégulière à moyens nodules
noyaux cerises remarquablement durs. Hépatomégalie
portant sur les deux lobes. Aspect type de cirrhose.
A la partie haute de la face supérieure, un peu en
dehors du ligament rond, une partie du foie (qui garde
le même aspect de surface et de couleur) paraît s'isoler
par une scissure du parenchyme de voisinage et
s'élever en bloc.

- Rate : Très augmentée de volume, aspect gris rosé.

le 25 juin 1965

V.S. 70 117 141

Transaminases S.G.O.T. 24 UK

S.G.T.P. 12 UK

Prothrombine 100 %

le 28 juin 1965

Glycémie 1,72 g/l.

le 29 juin 1965

Test au tolbutamide

(Repas pris à 5 h 30 du matin : 1 bol de café au lait
2 cuillérées à café de sucre
pain, confiture).

Glycémie avant l'injection - 7 h 30 = 1,60 g/l.

Injection à 9 h 15

temps	Glycémie (en g/l.)
9 h 15	1,60
9 h 30	1,55
9 h 45	1,12
10 h	0,78
10 h 15	0,55
10 h 45	0,40
11 h 15	0,30

le 5 juillet 1965

Glycémie le matin : 0,65 g/l.

Malaise. Glycémie après malaise : 0,40 g/l.

le 6 juillet 1965

2 malaises

le 8 juillet 1965

2 malaises

Le malade est alors adressé dans le Service du Docteur JAMMET à l'Hopital Curie pour scintillographie hépatique.

Résultat le 16 juillet 1965

Exploration à ¹⁹⁸Au

Hépatomégalie modérée et image lacunaire de la partie supéro-externe du lobe droit. Sur le profil on observe une image de tonalité en bande médiane et oblique de haut en bas et d'arrière en avant. On obtient d'autre part, une image splénique dont les dimensions sont augmentées.

Le malade décède le 18 juillet 1965 d'une embolie pulmonaire alors que l'intervention était décidée pour le lendemain.

AUTOPSIE

Macroscopie : Cancer sténosant du sigmoïde

Foie énorme (3,5 kg) avec multiples nodules blanchâtres et une saillie d'aspect tumoral siégeant à la partie supérieure du foie droit.

Aspect d'adénocancer avec cirrhose.

Pancréas : Les coupes sériées du pancréas n'ont mis en évidence aucune formation tumorale.

Microscopie : Les prélèvements étudiés intéressent d'une part une prolifération tumorale multinodulaire dont les caractères sont ceux d'un épithélioma primitif du foie.

L'un des nodules est formé en effet de cellules acidophiles avec des dispositions trabéculaires ou trabéculo-vésiculaires cernées de fins capillaires sanguins. Une autre formation comporte les mêmes éléments cellulaires, mais ceux-ci, généralement disposés en petits lobules ont pour la plupart un cytoplasme clair et vacuolaire (accumulation glycogénique probable).

Une telle structure diffère donc entièrement de la structure glanduliforme, trabéculaire et mucosécrétante de l'épithélioma par ailleurs examiné au niveau du colon. Celui-ci est de type franchement lieberkhunien, à stroma scléreux et le foyer hépatique représentant à l'évidence un cancer primitif ne saurait être considéré comme une métastase de ce néoplasme du colon.

En outre, aucune étude topographique n'est possible sur les débris hypophysaires. Malgré les phénomènes de lyse cellulaire

le glande semble anormalement riche en cellules éosinophiles
les surrénales sont largement infarciées, l'une d'entre elles
est le siège d'une hyperplasie de la fasciculée relativement
pauvre en graisse et de la réticulée dont les larges cordons
sont dissociés par l'oedème.

DISCUSSION

Chez ce malade hospitalisé en chirurgie pour un néoplasme du colon sigmoïde la survenue d'épisodes comateux, s'accompagnant d'hypoglycémie et cédant à l'injection intraveineuse de glucose, nous a conduit à étudier cette hypoglycémie.

La première étape consistait dans la recherche d'une éventuelle organicité de l'hypoglycémie.

Nous allons en tirer la certitude de deux arguments, l'un clinique, la tirade de WHIPPLE, l'autre biologique, l'hypoglycémie au jeûne.

La tirade de WHIPPLE très évocatrice d'une hypoglycémie organique faite de :

- Asthénie
- Accidents neurologiques poroxystiques
- Hypoglycémie à jeun 0,50 g/l.

n'était pas retrouvée au complet puisque le malade était particulièrement sthénique mais les accidents neurologiques poroxystiques fréquents et de nombreuses glycémies à jeun inférieures à 0,50 g/l. semblaient avoir une grande valeur discriminative.

L'hypoglycémie au jeûne donnant à chaque fois des glycémies dans la fourchette 0,30 à 0,40 g/l. avec des accidents pénibles pour le malade, il n'était pas utile de pratiquer les épreuves de restriction glucidiques

de CONN et SELZER qui n'auraient pu que confirmer l'organocité de l'hypoglycémie.

Ainsi éliminées les hypoglycémies fonctionnelles, c'est-à-dire (J.L. de GENNES) "celles des dysfonctionnements du système nerveux autonome avec vagotomie, des hyperinsulinismes alimentaires dus aux afflux brutaux de glucides réalisés par certaines gastrectomies et gastro-enterostomies ou alors des hypersensibilités à la leucémie ou au fructose (cette dernière éventualité se voyant essentiellement chez l'enfant)", il fallait chercher les causes des hypoglycémies organiques.

A - L'HYPERINSULINISME PANCREATIQUE

B - L'HYPERINSULINISME EXTRA PANCREATIQUE :

- a) tumeur insulinosécrétante
- b) tumeur sécrétant une substance à activité pseudoinsulinique (ex. tumeur thoracique)

C - LES DYSFONCTIONNEMENTS TUMORAUX OU NON DES ORGANES AGISSANT DIRECTEMENT OU INDIRECTEMENT SUR LA REGULATION DE LA GLYCEMIE :

- a) Exploration biologique et radiologique du foie
- b) Exploration biologique et radiologique du cortex surrénal
- c) Exploration biologique et radiologique de l'hypophyse.

Le premier et le plus simple parce que de pratique courante examen à pratiquer dans l'étude d'une hypoglycémie organique est le test de tolérance au glucose ou épreuve d'hyperglycémie provoquée.

En cas d'hyperinsulinisme pancréatique on note une diminution de la flèche d'hyperglycémie et une hypoglycémie rapide et prolongée. En fait cette réponse est rare et l'on a le plus souvent une réponse de type diabétique ou paradiabétique car selon CONN l'adénome agit en inhibant le parenchyme avoisinant. Il convient alors pour obtenir une courbe typique de réactiver les cellules B en faisant pendant huit jours une recharge en hydrates de carbone de 500 g. quotidiens. On peut en outre et c'est ce qui a été fait dans notre étude, doser en même temps que le glucose l'insuline dans le sang du sujet.

Deux épreuves d'hyperglycémie provoquée ont été pratiquées (figure n° 1) :

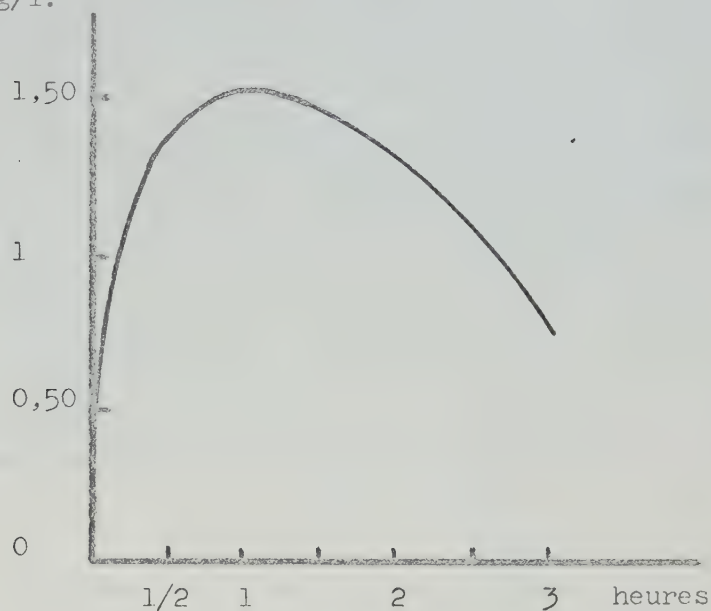
- le 15 mai 1965 - sans recharge préalable de glucose ni dosage de l'insuline,
- le 26 juin 1965 - avec recharge glucidique et dosage de l'insulinémie.

L'aspect des deux courbes surtout de la seconde compte tenu de la recharge glucidique montre qu'il ne s'agit pas d'un hyperinsulinisme. L'insulinémie exclu la participation pancréatique ou une tumeur insulino sécrétante extrapancréatique. L'allure des deux courbes élimine en plus l'éventualité de sécrétion par une tumeur d'une substance à activité pseudo-insulinique.

du 13 mai 1965

Heures	Glycémie en g/l.
0	0,38
1/2	1,40
1	1,53
2	1,32
3	0,72

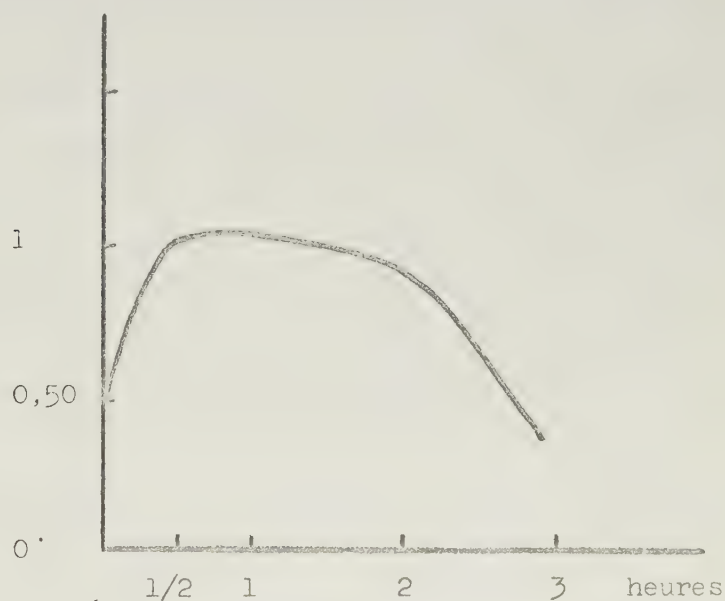
Glycémie
en g/l.



HYPERGLYCEMIES PROVOQUEES

du 21 juin 1965

Heures	Glycémie g/l.	Insulinémie μ u/ml.
0	0,42	< 25
1/2	1,05	< 25
1	1,03	< 25
2	0,82	< 25
3	0,30	< 25



Insulinémie N = 50 μ u/ml.

L'hyperinsulinisme éliminé il convenait d'explorer l'organe qui après le pancréas joue un rôle dans la régulation de la glycémie c'est-à-dire le foie et d'étudier son pouvoir glycogénolytique.

Le glucagon, hormone pancréatique des cellules α , est hyperglycémiant. Le foie possède le glycogène le plus rapidement mobilisable aux sollicitations d'une telle hormone aussi le test au glucagon (voir figure n° 2) est-il parmi les tests de mobilisation hépatique du glucose le plus employé.

Technique : MARKS préconise l'injection intra musculaire de 1 mg. de glucagon six à huit heures après le dernier repas et de doser la glycémie aux 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120 et 150 minutes après l'injection.

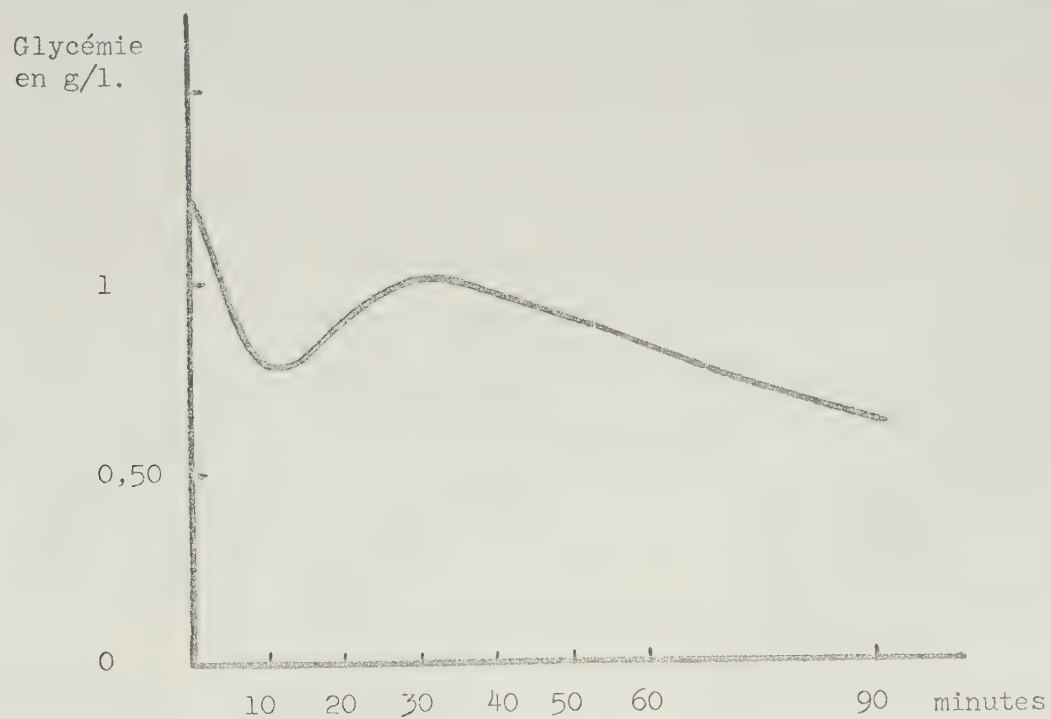
Résultat : Une courbe en deux parties. La première partie ascendante explore les réserves glycogéniques hépatiques, la seconde descendante est la réponse pancréatique à cette hyperglycémie provoquée. Au cours de cette épreuve une deuxième série de dosage d'insuline a été pratiquée.

Lorsque la première partie de la courbe est descendante cela signifie que le foie ne répond pas aux sollicitations du glucagon c'est-à-dire qu'il ne peut produire de glucose. Mais on ne peut extrapoler un mécanisme de ce déficit hépatique. Il peut s'agir d'un manque de glycogène, d'un manque de glucose-6-phosphatase, d'une inhibition de cet enzyme par un compétiteur, ou des trois processus à la fois. Quoiqu'il en soit cette épreuve nous renseigne sur les possibilités du foie à fournir du glucose.

L'aspect régulièrement décroissant de la courbe montre que le glycogène hépatique n'a pas été mobilisé. Cette épreuve a d'autant plus

TEST AU GLUCAGON

Temps en minutes	Glycémie en g/l.	Insulinémie en μ u/ml.
0	1,20	< 25
10	0,70	= 25
20	0,80	55
30	1,05	< 25
40	1	< 25
60	0,85	< 25
90	0,72	-



- Figure n° 2 -

de valeur que le malade avait subi les huit jours précédents une surcharge glucidique de 450 g/24 h. qui aurait reconstitué les réserves hépatiques éventuellement défaillantes. Par ailleurs, l'insulinémie s'est montrée infra normale.

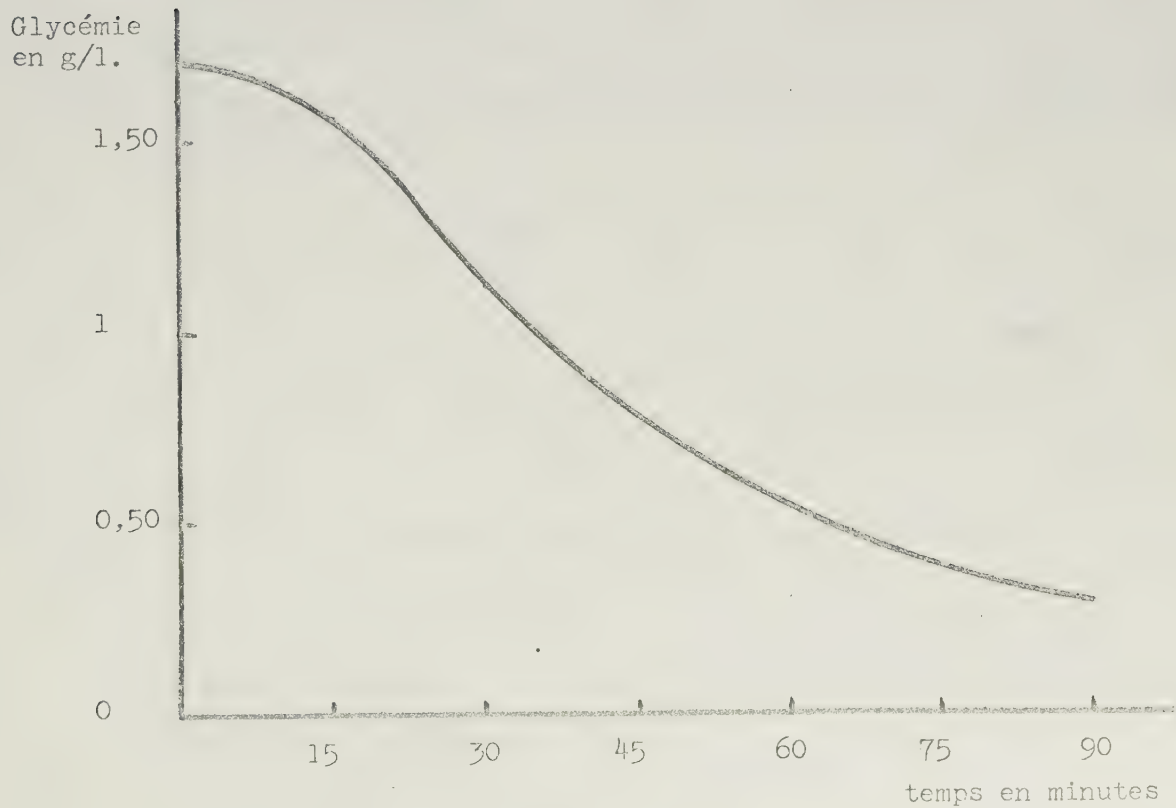
Pour confirmer ou infirmer une participation hépatique dans le génèse de l'hypoglycémie chez notre malade, il semblait qu'une contre épreuve avec une substance hypoglycémiant était souhaitable. Chez un sujet normal l'action d'un sulfamide hypoglycémiant de type tolbutamide donne une première partie descendante témoin de la sécrétion d'insuline puis une remontée sous l'effet d'hormones hyperglycémiantes sollicitées en vertu du Feed-back par l'hypoglycémie obtenue.

Le test au tolbutamide (voir figure n° 3) a été pratiqué selon la technique de FAYAN et CONN administration de 1 mg. de tolbutamide I.V. suivie de prélèvements sanguins au 15ème et 30ème minutes puis toutes les demi-heures pendant trois heures.

La courbe obtenue était régulièrement décroissante, et passait de 1,60 g/l. au début de l'épreuve (glycémie étonnamment haute, mais on avait surchargé exprès le malade en glucose pour mieux apprécier la chute de la glycémie) à 0,30 g/l. hypoglycémie entraînant d'ailleurs un malaise. Il fallait en déduire que là encore les hormones hyperglycémiantes et par là même le foie n'avaient pas pu reconstituer le pool de glucose circulant passé le flot d'hypoglycémie dû à l'hyperinsulinisme transitoire provoqué par le tolbutamide.

TEST AU TOLBUTAMIDE

Temps en minutes	Glycémie en g/l.
0	1,60
15	1,55
30	1,12
45	0,78
60	0,55
75	0,40
90	0,30



- Figure n° 3 -

A ce stade des bilans biologiques une suspicion de responsabilité du foie dans l'hypoglycémie apparaissait d'autant plus que s'éclairait alors d'un jour nouveau une déformation de la coupole droite en "brioche", qui n'avait pas reçu d'interprétation satisfaisante.

Des clichés des deux coupoles de face, de profil et après pneumopéritone sont demandés :

Résultats : Il semble qu'il s'agisse d'un foie normal, mais l'image est compatible aussi avec une voussure diaphragmatique qui serait due à une hypertrophie du lobe droit du foie dans sa partie antérieure ;

Une laparoscopie est alors pratiquée : à la partie haute de la face supérieure, un peu en dehors du ligament rond une partie du foie qui garde le même aspect de surface et de couleur paraît s'isoler par une scissure du parenchyme de voisinage et s'élever en bloc.

Une exploration à ¹⁹⁸Au est faite :

- Hépatomégalie modérée et image lacunaire de la partie supéro externe du lobe droit,
- Sur le profil on observe une image de tonalité en bande médiane et oblique de haut en bas et d'arrière en avant.

Le malade décéda d'une embolie pulmonaire deux jours avant la date fixée pour l'intervention.

AUTOPSIE :

Macroscopie : Cancer sténosant du sigmoïde ; foie énorme (3,5 kg) avec multiples nodules blanchâtres et une saillie d'aspect tumoral siégeant à la partie supérieure du foie droit ; aspect d'adénocancer avec cirrhose ; pancréas - les coupes sérieées du pancréas n'ont mis en évidence aucune formation tumorale.

Microscopie : Les prélèvements étudiés intéressent d'une part une prolifération tumorale multinodulaire dont les caractères sont ceux d'un épithélioma primitif du foie.

L'un des nodules est formé en effet de cellules acidophiles avec des dispositions trabéculaires ou trabéculo-vésiculaires cernées de fins capillaires sanguins. Une autre formation comporte les mêmes éléments cellulaires, mais ceux-ci, généralement disposés en petits lobules ont pour la plupart un cytoplasme clair et vacuolaire (Accumulation glycogénique probable).

Une telle structure diffère donc entièrement de la structure glanduliforme, traœculaire et mucosécétrante de l'épithélioma par ailleurs examiné au niveau du colon. Celui-ci est de type franchement lieberkhuien, à stroma scléreux et le foyer hépatique représentant à l'évidence un cancer primitif ne saurait être considéré comme une métastase de ce néoplasme du colon.

En outre, aucune étude topographique n'est possible sur les débris hypophysaires. Malgré les phénomènes de lyse cellulaire la glande semble anormalement riche en cellules éosinophiles les surrénales sont largement infarciées, l'une d'entre elles est le siège d'une hyperplasie de la fasciculée relativement pauvre en graisse et de la réticulée dont les larges cordons sont dissociés par l'oedème.

Il s'agissait donc d'une hypoglycémie, d'une hypoglycémie organique (triade de WHIPPLE - Hypoglycémie au jeune) d'une hypoglycémie organique sans hyperinsulinisme ou hyperpseudoinsulinisme (insulinémies - hyperglycémies provoquées), d'une hypoglycémie organique avec déficit de la fonction glycorégulatrice hépatique (test au glucagon, test au tolbutamide).

En outre le malade était porteur d'une tumeur primitive du foie suspectée radiologiquement, vue en laparoscopie objectivée en scintillographie et confirmée en anatomopathologie.

Quelle était la responsabilité de la tumeur hépatique dans le mécanisme de cette hypoglycémie ?

L'anatomopathologiste confirme les accumulations glycogéniques dans la tumeur : "épithélioma primitif avec des cellules à cytoplasme clair et vacuolaire correspondant à des accumulations glycogéniques."

L'hypoglycémie par processus tumoral en expérimentation apparaît lorsque 80 à 90 % de la glande sont détruits. En clinique M. DEROT a publié deux cas d'hypoglycémie, l'un par hépatome, l'autre par métastase chez des malades dont l'amputation hépatique était de cet ordre. Récemment PARAF a publié un cas où l'association d'un processus cirrhotique et d'un processus tumoral lui semblait avoir engendré une amputation fonctionnelle très importante à l'origine d'une hypoglycémie cependant que les ponctions biopsies montraient une charge glycogénique importante. Certaines hypothèses comme la compression par la tumeur du splanchnique droit (MIRSKY) responsable de la glycogénolyse ne semblent reposer sur aucune preuve.

Dans notre cas l'amputation organique due à la tumeur ne semble pas dépasser 15 % mais il s'agissait d'un foie cirrhotique dont le fonctionnement devait déjà être notablement altéré.

Certains nodules à disposition trabéculaire ou trabéculo-vésiculaire cernés par de fins capillaires sanguins évoquent un aspect endocrinien, mais aucune activité insulínique ou pseudo-insulínique n'a été retrouvée. Par contre il pourrait s'agir d'une autre substance hypoglycémisante qui n'a pas été recherchée mais alors pourquoi au sein même de la tumeur une accumulation de glycogène ?

Une selle turcique en bénitier sur une radio du crâne de profil avec des 17 céstéroïdes à 5 mg./24 h. a fait évoquer la possibilité d'une hypoglycémie par hypofonctionnement hypophysocorticosurrénal ou corticosurrénal mais les 17 hydroxy-stéroïdes étaient normaux (5 mg./24 h.) en outre si l'anatomopathologiste a trouvé l'hypophyse un peu riche en cellules acidophiles, le propre des tumeurs éosinophiles est de donner des images de selle turcique régulièrement augmentée sur toute ses dimensions et non point une image en bénitier qui est le fait des tumeurs chromophobes.

Pour expliquer la genèse de l'hypoglycémie dans notre cas restaient :

- une grosse amputation fonctionnelle hépatique réalisée par l'association cirrhose + tumeur,
- un stockage important de glycogène par la tumeur,
- une non mobilisation de ce stock de glycogène (test au glucagon - test au tolbutamide),
- en plus le fait que la tumeur ne fixe pas ¹⁹⁸Au prouve sa pauvreté en cellules du système réticulo-endothelial. Or, c'est précisément dans ce système que se trouvent en majorité les enzymes. Donc la tumeur, pauvre en enzymes ne pouvait répondre aux diverses sollicitations de l'organisme et en particulier ne pouvait assurer une glycogénolyse valable.

La libération par la tumeur d'une substance à activité insulínique ne paraît pas à retenir puisqu'aucune activité insulínique n'a été retrouvée dans le plasma du sujet. Aussi, deux théories semblent seulement capables d'expliquer ce phénomène :

- soit une consommation exagérée de glycogène par la tumeur et pour son propre compte,
- soit l'incapacité dans laquelle se trouvent les cellules tumorales de transformer le glycogène en glucose. En faveur de cette dernière hypothèse semblent plaider un certain nombre d'arguments :
 - . la plus grande richesse en glycogène de la tumeur par rapport au parenchyme avoisinant
 - . le trou de fixation provoqué par la tumeur sur le scintillogramme hépatique à l'Au 198 qui démontre sa pauvreté en cellules réticulo-endothéliales et par là en enzymes.

Il est donc vraisemblable que l'hépatome, d'activité métabolique réduite, capte le glycogène, mais est incapable de le transformer en glucose malgré les incitations des hormones hyperglycémiantes.

La tumeur agit donc comme si elle inhibait l'enzyme de l'induction du processus de glycogénolyse.

Vu, le Président de Thèse
Professeur M. ROUX

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Le diagnostic des hypoglycémies organiques. Valeur des explorations fonctionnelles de la glycorégulation.
Presse Médicale 1966, 74, 2303-2304
2. BECKER D.J., STERNBERG M.S., KALSER M.H.
Association d'un hépatome à une hypoglycémie, une polyglobulie et une hypercalcémie.
J.A.M.A. 14 déc. 1963. 186, n°II, 1018-1019
3. BRADIER T. et BETZ H.
Cancer primitif du foie et hypoglycémie.
Acad. Clini. Belg. mars-avril 1951, 6, n° 2, 140-152 (Biblio.)
4. CACHIN M.
Les hypoglycémies d'origine hépatique.
Rev. du Prat. 1957, 7, n° 10, 11, 2865
5. CHARDOT G., FARRERO C., MAILLOUX C., AUGER C. et FLOUVIER S.
L'hypoglycémie dans les cancers primitifs du foie (3 obs.)
Marseille Med. 1965, 102, n° 4, 366-368 (Biblio.)
6. CHARMEUX J.F.
A propos d'un cancer primitif du foie avec manifestations hypoglycémiques.
Thèse Paris 1956, n° 72 Biblio.)
7. CONN et SELTZER
Spontaneous hypoglycemia.
Journal of Medicine 1955 - 19 - 460
8. DEROT M., GOWRY-JARONIT M., RATHERY M. et ROUDIER R.
Deux cas de tumeurs malignes du foie révélées par des manifestations cliniques d'hypoglycémie.
Bull. Mem. Soc. Hop. Paris 1960, 76, 864-870.

9. DEROT M., TAUTUREAU J. et RATHERY M.
Adénomes langerhansiens hypoglycémisants. Etude clinique et biologique
à propos de trois cas.
Presse Méd. 1965, 73, 163-168.
10. EUGEL R.
Hypoglycémie spontanée dans le cancer primaire du foie.
Zochr. Klin. Med. T 141, n° I, 9 sept. 1942, p. 92-102.
11. GENNES J.L. De., JUNGERS P., SALTIEL M., MERCADIER M., et DECOURT J.
Sur les méthodes de diagnostic des hypoglycémies par adénome
langerhansien (I et II). A propos d'une observation d'adénome localisé
dans le petit pancréas de Winslow ayant nécessité quatre interventions
chirurgicales.
Presse Méd. 1963, 71, 1735-1737.
12. HANDA S.P.
Hypoglycémies dans le cancer primitif du foie.
Am. J. Dig. Dis. Nov. 1966, n° 11, 898-902.
13. IMPERATO P.J. et LIPTON M.S.
L'hypoglycémie dans les cancers primitifs du foie.
New-York State J. Med. Inov. 1965, n° 21, 2707-2710 (Biblio.)
14. KLEIN H. et KLEIN S.P.
Hypoglycémie spontanée associée à un hépatome massif.
Arch. of Int. Med. Fev. 1959, 103, n° 2, 273-278.
15. LANDAU G.R., WILLS N., GRAIG J.W., LEONARD J.R. et MORIWAKI L.
The mechanism of hepatoma induced hypoglycemia.
Lancet. .N.Y. 1962, 15, 1188
16. LEBACQ E., MEERSMAN F., LAMBERT R. et GASPARO.
Hypoglycémie accompagnant un cholangiome malin, contrôlée par
le Dazoxide.
Ann. Endocr. Jan-fév. 1967, 28, n° 1, 85-91 (Biblio.)
17. LEGER L., SORS C., DUBOST C., MAGDELAINE M., LEJEUNE S. ROSEAU E.,
LEMAIGRE G.
Les hypoglycémies des tumeurs mésenchymateuses extra pancréatiques.
La Presse Médicale 1963 - 71, n° 5, 219.

18. MARKS V.
Reponse to glucagon by subjects with hyperinsulism from
islet cell tumors.
Brit. M.J. 21 May 1960, 1539-1540.
 19. Mc FADZEAN A.J.S. et YEUNG TSE TSE.
L'hypoglycémie dans le cancer primaire du foie.
Arch. of Int. Med. Dec. 1956, 98, n° 6, 720-731 (Biblio.)
 20. OLMER J., MONGIN M., MURATORE R. et CALOTHY G.
La forme hypoglycémique du cancer primitif du foie.
Marseille med. 1962, 99, n°2, 108-112 (Biblio.)
 21. PARAF. A., TAUTUREAU J. et TEXIER J.
Hypoglycémie et cancer primitif du foie. Dosages hormonaux.
Action du Diazoxide.
Bull. Mem. Soc. med. Hop. Paris 1967, 75, 725-729.
 22. PEQUIGNOT H., DEUIL R. et CREMER G.
Test au tolbutamide intra-veineux. Etude comparative avec
l'hypoglycémie provoquée.
Sem. des Hop. Paris 1964, 12, 718-726.
 23. SENDRAIL M.
Diagnostic des hypoglycémies chroniques et indications thérapeutiques.
Rev. du Prat. 1957, 7, n°26, 2845.
 24. THOMPSON C.M., HILFERTY D.J.
Cancer primitif du foie (cholangiome) avec convulsions hypoglycémiques.
Gastroenterologie janv. 1952, 20, n°1, 158-165.
-

